

WO03066526

Publication Title:

METHOD FOR PRODUCING PLATINUM COMPLEXES (IV)

Abstract:

Abstract of WO03066526

The invention relates to the production of diammine hydroxocomplexes of platinum (IV) exhibiting antineoplastic properties. The inventive method consists in oxidising a water suspension of platinum diammine chlorocomplexes or diammine hydrocomplexes (II) with ozonised oxygen. The thus obtained solution being evaporated and cooled, a produced substance is isolated by filtering and air-drying. The ozonised oxygen comprises 5-10 % (volume) of ozone. The oxidation by ozone makes it possible to produce a target product devoid of impurities of superacidulated compositions during 24 hours. The following platinum cis and trans diamminocomplexes are synthesised: $(\text{NH}_3\text{Cl})_2\text{Pt}$; $(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{OH})_2\text{Pt}$; $(\text{NH}_3)_2(\text{ClOH})_2\text{Pt}$; $(\text{NH}_3)_2(\text{OH})_4\text{Pt}$; $(\text{NH}_3\text{OH})_2(\text{OH})_2\text{Pt}$; $(\text{NH}_3\text{Cl})_2(\text{ClOH})\text{Pt}$; $(\text{NH}_3\text{Cl})(\text{NH}_3\text{OH})(\text{OH})_2\text{Pt}$; $(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{ClOH})\text{Pt}$; $(\text{NH}_3)_2\text{ClOH}(\text{OH})_2\text{Pt}$. All produced hydroxocompositions of platinum (IV) exhibit an antineoplastic activity. Said preparations are low toxic, highly purified and tested on the ascitic and solid tumours of nondescript mice. The novel method accelerates the production process. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide d64

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СОРСТ/RU02/00122 И С
ДОГОВОР О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
Международное бюро



(43) Дата международной публикации:
14 августа 2003 (14.08.2003)

РСТ

(10) Номер международной публикации:
WO 03/066526 A1

(51) Международная патентная классификация⁷:
C01G 55/00 // A61P 35/00

(21) Номер международной заявки: PCT/RU02/00122

(22) Дата международной подачи:
27 марта 2002 (27.03.2002)

(25) Язык подачи: русский

(26) Язык публикации: русский

(30) Данные о приоритете:
2002102787 5 февраля 2002 (05.02.2002) RU

(71) Заявитель (для всех указанных государств, кроме
(US): «IMMCONT GmbH «PHARMOPLATINA»
[DE/ DE]; D-16225, Eberswalde, Schickerstrasse 1
(DE).

(71) Заявители и

(72) Изобретатели: ЖЕЛИГОВСКАЯ Наталья Нико-
лаевна [RU/RU]; 119021 Москва, Зубовский буль-
вар, д. 16-20, кв. 17 (RU) [ZHELIGOVSKAYA, Na-
taliya Nikolaevna, Moscow (RU)]. МЕЛЬНИКОВ
Михаил Яковлевич [RU/RU]; 117334 Москва, В-
334, Ленинский пр., д. 34/1, кв. 398 (RU) [MEL-
NIKOV, Mikhail Yakovlevich, Moscow (RU)].

(74) Общий представитель: ЖЕЛИГОВСКАЯ Наталья
Николаевна; 119021 Москва, Зубовский бульвар,
д. 16-20, кв. 17 (RU) [ZHELIGOVSKAYA, Nataliya
Nikolaevna, Moscow (RU)].

(81) Указанные государства (национально): AE, AG, AL,
AU, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, CZ,
DM, DZ, EC, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN,
MX, NO, NZ, OM, PH, PL, RO, SE, SG, SI, SK, TN,
TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(84) Указанные государства (регионально): ARIPO па-
тент (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), евразийский патент (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский патент
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), патент OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Декларации в соответствии с правилом 4.17:

Касающаяся установления личности изобре-
тателя (правило 4.17 (ii)) для следующих указанных
государств AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, BZ,
CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EC, EE, GD,
GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR,
LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH,
PL, RO, SE, SG, SI, SK, TN, TR, TT, UA, UZ, VN,
YU, ZA, ARIPO патент (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский
патент (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
европейский патент (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES,
FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
патент OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Касающаяся установления личности изобре-
тателя (правило 4.17 (iii)) для следующих указанных
государств AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, BZ,
CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EC, EE, GD,
GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR,
LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH,
PL, RO, SE, SG, SI, SK, TN, TR, TT, UA, UZ, VN,
YU, ZA, ARIPO патент (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский
патент (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
европейский патент (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES,
FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
патент OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Продолжение на след. странице]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING PLATINUM COMPLEXES (IV)

(54) Название изобретения: СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСОВ ПЛАТИНЫ (IV)

(57) Abstract: The invention relates to the production of diammine hydroxocomplexes of platinum (IV) exhibiting antineoplastic properties. The inventive method consists in oxidising a water suspension of platinum diammine chlorocomplexes or diammine hydrocomplexes (II) with ozonised oxygen. The thus obtained solution being evaporated and cooled, a produced substance is isolated by filtering and air-drying. The ozonised oxygen comprises 5-10 % (volume) of ozone. The oxidation by ozone makes it possible to produce a target product devoid of impurities of superacidulated compositions during 24 hours. The following platinum cis and trans diamminocomplexes are synthesised: $(\text{NH}_3\text{Cl})_2\text{Pt}$; $(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{OH})_2\text{Pt}$; $(\text{NH}_3)_2(\text{ClOH})_2\text{Pt}$; $(\text{NH}_3)_2(\text{OH})_4\text{Pt}$; $(\text{NH}_3\text{OH})_2(\text{OH})_2\text{Pt}$; $(\text{NH}_3\text{Cl})_2(\text{ClOH})\text{Pt}$; $(\text{NH}_3\text{Cl})(\text{NH}_3\text{OH})(\text{OH})_2\text{Pt}$; $(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{ClOH})\text{Pt}$; $(\text{NH}_3)_2\text{ClOH}(\text{OH})_2\text{Pt}$. All produced hydroxocompositions of platinum (IV) exhibit an antineoplastic activity. Said preparations are low toxic, highly purified and tested on the ascitic and solid tumours of nondescript mice. The novel method accelerates the production process.

[Продолжение на след. странице]

WO 03/066526 A1

Об авторстве изобретения (правило 4.17 (iv)) только для US.

Опубликована

С отчётом о международном поиске.

В отношении двухбуквенных кодов, кодов языков и других сокращений см. «Пояснения к кодам и сокращениям», публикуемые в начале каждого очередного выпуска Бюллетеня PCT.

(57) Реферат: Предлагаемое изобретение относится к получению диаммингидроксокомплексов платины (IV), которые обладают противоопухолевыми свойствами. Поставленная задача решается предложенным способом, состоящим в том, что водную суспензию диамминхлоро - или диаммингидроксокомплексов платины (II) окисляют озонированным кислородом. Полученный раствор упаривают, охлаждают, выделяют полученное вещество фильтрованием и высушиванием на воздухе. Для окисления используют озонированный кислород, содержащий 5-10% (объемных) озона. Проведение окисления озоном позволяет получить целевой продукт без примесей перекисных соединений в течение одних суток. Были синтезированы следующие цис - и транс-диамминокомплексы платины (IV): $(\text{NH}_3\text{Cl})_2(\text{OH})_2\text{Pt}$; $(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{OH})_2\text{Pt}$; $(\text{NH}_3)_2(\text{ClOH})_2\text{Pt}$; $(\text{NH}_3)_2(\text{OH})_4\text{Pt}$; $(\text{NH}_3\text{OH})_2(\text{OH})_2\text{Pt}$; $(\text{NH}_3\text{OH})_2(\text{OH})_2\text{Pt}$; $(\text{NH}_3\text{Cl})_2(\text{ClOH})\text{Pt}$; $(\text{NH}_3\text{Cl})(\text{NH}_3\text{OH})(\text{OH})_2\text{Pt}$; $(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{ClOH})\text{Pt}$; $(\text{NH}_3)_2\text{ClOH}(\text{OH})_2\text{Pt}$. Все полученные гидроксосоединения платины (IV) проявляют противоопухолевую активность. Препараты были испытаны на асцидных и солидных опухолях беспородных мышей. Соединения малотоксичны. Новый способ их получения ускоряет процесс, соединения имеют высокую степень чистоты.

Способ получения комплексов платины (IV).

Предлагаемое изобретение относится к получению диаммингидроксокомплексов платины (IV), обладающих противоопухолевыми свойствами. Эти комплексы могут быть использованы для получения лекарственных препаратов, предназначенных для лечения онкологических заболеваний.

Известен способ получения диаммингидроксокомплексов платины (IV), заключающийся в обработке комплексов платины (II) перекисью водорода. Однако, этот процесс длителен (время реакции и очистки вещества – несколько суток), продукт реакции содержит примеси перекисных соединений. Для его очистки требуется дополнительное проведение ряда операций (нагревание до постоянного веса, выдерживание на воздухе).

Наиболее близким к предложенному способу является способ получения диаммингидроксокомплексов платины (IV), заключающийся в том, что водную суспензию комплексов платины (II) окисляют перекисью водорода, упаривают полученный раствор, охлаждают, выделяют вещество фильтрованием и высушивают (Патент РФ № 991705, C01G 55/00). Этот способ приводит к получению смеси целевого продукта с перекисными соединениями, для удаления которых требуются дополнительные операции – нагревание и выдерживание на воздухе до постоянного веса. Общее время получения чистого целевого продукта составляет около двух суток.

Решаемой задачей предлагаемого изобретения является ускорение процесса и получение более чистого целевого продукта.

Поставленная задача решается предложенным способом, состоящим в том, что водную суспензию диамминокомплексов платины (II) окисляют озонированным (5-10%) кислородом. Полученный раствор упаривают, охлаждают, выделяют полученное вещество фильтрованием и высушивают на воздухе.

Для окисления используют озонированный кислород, содержащий 5-10% (объемных) озона, содержание которого определяли йодометрически.

Проведение окисления озоном позволяет получить целевой продукт без примеси перекисных соединений в течение одних суток.

Для получения цис- или транс- диаммингидроксокомплексов платины (IV) растворы исходных диамминокомплексов платины (II) предварительно до окисления последовательно обрабатывают раствором нитрата серебра, взятом по отношению к ис-

ходному веществу в соотношении 1:1, и раствором щелочи, затем растворы окисляют озонированным кислородом.

После окисления озонированным кислородом водной суспензии цис- или транс-диамминдихлороплатины (II), соответственно, при нагревании при 60-80°C, происходит упаривание раствора, при котором выделяются поликристаллические порошки амминхлороамминхлородигидроксоплатины (IV) или диамминдихлородигидроксоплатины (IV). Осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают.

Изомеры цис- и транс- диамминтрихлорогидоксоплатины (IV) $(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_3(\text{OH})\text{Pt}$ получают обработкой теоретическим количеством соляной кислоты, взятой в соотношении 1:1 по отношению к комплексу цис- или транс- диамминдихлородигидроксоплатины (IV). Полученную смесь упаривают до начала кристаллизации, раствор охлаждают, выделившиеся кристаллы отфильтровывают, высушивают на воздухе.

Получение изомеров раствор цис- и транс-диамминтетрагидроксоплатины (IV) осуществляют окислением озонированным кислородом при нагревании до 60-80°C раствора полученного после осаждения нитратом серебра двух хлорогрупп из растворов цис- или транс-диамминтетрагидроксоплатины (II), подщелаченного раствором едкого калия. Упаривание такого раствора приводит к выделению поликристаллического осадка целевых продуктов; кристаллы промывают водой, высушивают на воздухе.

Пример 1. Получение $(\text{NH}_3\text{Cl})_2(\text{OH})_2\text{Pt}$ амминхлороамминхлородигидроксоплатины (IV).

В водную суспензию (80°C) 3,00г. (0,01 моля) кристаллической цис-диамминдихлороплатины (II) в 50 мл дистиллированной воды пропускают ток озонированного кислорода в течение 10 часов. Концентрация озона в газовой фазе составляет 7% (объемных). По мере нагревания исходное вещество растворяется, спустя некоторое время из раствора, выделяется мелкокристаллический осадок целевого продукта. Осадок отфильтровывают, высушивают на воздухе.

Выход амминхлороамминхлородигидроксоплатины (IV) $(\text{NH}_3\text{Cl})_2(\text{OH})_2\text{Pt}$ составляет 3,25г. или 97,3%. Чистота целевого продукта составляет 95%. Полное время проведения синтеза 11-12 часов.

Пример 2. Получение $(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{OH})_2\text{Pt}$ транс-диамминдихлородигидроксоплатины (IV).

В водную суспензию 3,00г. (0,01 моля) кристаллической транс-диамминдихлороплатины (II) в 50 мл воды при 70-90°C пропускают озонированный кислород в течение 10 часов. Средняя концентрация озона в газовой смеси составляет 8% (объемных). При этом раствор постепенно упаривается и выделяется поликристал-

лический порошок диамминдихлородиgidрохлороплатины (IV). Осадок отфильтровывают, высушивают на воздухе.

Выход целевого продукта составляет 3,20 г или 95,7%. Чистота целевого продукта составляет 98,0%. Полное время проведения синтеза 11-12 часов.

Пример 3. Получение $(\text{NH}_3)_2(\text{ClOH})_2\text{Pt}$ диамминхлорогидрохлорогидрохлороплатины (IV).

К водной суспензии 3,00 г (0,01 моля) транс-диамминдихлороплатины(II) добавляют при 80-90°C водный раствор, содержащий 3,40 г. нитрата серебра. Выделившийся хлорид серебра отфильтровывают, полученный раствор транс-диамминдинитратоплатины (II) окисляют озонированным кислородом в течение 8-10 часов. Концентрация озона в газовой фазе составляет 8% (объемных). К окисленному раствору добавляют 1,50 г. (0,02 моля) хлористого калия, выпавший осадок отфильтровывают и высушивают на воздухе.

Выход диамминхлорогидрохлорогидрохлороплатины (IV) составляет 3,00 г. или 89,8%. Чистота целевого продукта составляет 98%.

Пример 4. Получение $(\text{NH}_3\text{Cl})(\text{NH}_3\text{OH})(\text{OH})_2\text{Pt}$ амминхлороаммингидрохлорогидрохлороплатины (IV).

К водной суспензии 3,00 г. (0,01 моля) цис-диамминдихлороплатины (II) в 50 мл воды при 80°C прибавляют по каплям при интенсивном перемешивании водный раствор нитрата серебра. Выпавший осадок хлорида серебра отфильтровывают, к раствору добавляют эквивалентное количество гидроокиси натрия и окисляют озонированным кислородом в течение 10 часов. Содержание озона в газовой фазе составляет 9,5% (объемных). Полученный раствор упаривают до начала кристаллизации, охлаждают для полноты выделения вещества из раствора. Осадок отфильтровывают, промывают холодной водой и высушивают на воздухе. Выход целевого продукта составляет 2,52 г. или 80%. Чистота целевого продукта составляет 98%. Полное время проведения синтеза 11-12 часов.

Пример 5. Получение $(\text{NH}_3\text{Cl})_2\text{ClOHPt}$ амминхлороамминхлорогидрохлороплатины (IV).

К водному раствору 3,34 г.(0,01 моля) амминхлороамминхлородиgidрохлороплатины (IV) (см. пример 1) в 50 мл воды добавляют эквивалентное количество азотной кислоты при нагревании до 60-90°C в течение одного часа; затем к раствору добавляют хлористый калий (0,755 г. или 0,01 моля). Раствор нагревают в течение 30 минут, упаривают и выкристаллизовывают амминхлороамминхлорогидрохлороплатину (IV).

Кристаллы отфильтровывают, промывают холодной водой и высушивают на воздухе. Выход вещества составляет 3,24 г. или 92%. Чистота целевого продукта 97%.

Пример 6. Получение $(\text{NH}_3)_2(\text{OH})_4\text{Pt}$ цис-диамминтетрагидроксоплатины (IV).

Суспензию 3,00 г. цис-диамминдихлороплатины (II) (0,01M) при нагревании до 50°C растворяли в 50 мл воды. К полученному раствору по каплям добавляли водный раствор 3,40 г. нитрата серебра (0,02 M) в 20 мл воды. Полученный раствор диамминогидроксоплатины (II) нагревали до полноты коагуляции хлористого серебра (около 1 часа). Осадок хлористого серебра отфильтровывали и к раствору добавляли 0,80 г. NaOH (0,02 M). В полученный водный раствор пропускали озонированный кислород с содержанием озона 10% (объемных) при нагревании до 80°C . К концу нагревания раствор упаривали до начала кристаллизации, охлаждали. Выделившееся вещество отфильтровывали, высушивали на воздухе и анализировали. Выход вещества 2,72 г. (0,0092 M) или 93%. Время синтеза составляет 10 часов.

Пример 7. Получение $(\text{NH}_3)_2(\text{OH})_4\text{Pt}$ транс-диамминтетрагидроксоплатины (IV).

Суспензию 3,00 г. транс-диамминдихлороплатины (II) (0,01M) при нагревании до 100°C растворяли в 100 мл воды и по каплям добавляли в течение 2-х часов водный раствор нитрата серебра, взятого в количестве 2 моля AgNO_3 на 1 моль комплекса платины (II) (3,40 г. AgNO_3 в 20 мл воды). Реакционную смесь нагревали в течение двух часов до полноты коагуляции хлорида серебра, который отфильтровывали. К раствору добавляли NaOH в количестве 0,80 г. (0,02 M) и пропускали через него озонированный кислород с содержанием озона 8% (объемных). Раствор упаривали, выделившийся осадок отфильтровывали, высушивали на воздухе и анализировали. Выход вещества составил 2,81 г. (0,0094 M) или 95%. Время синтеза составило 8 часов.

Все синтезированные соединения представляют собой желтые поликристаллические вещества без видимых под микроскопом примесей. Как видно из таблицы 1 состав веществ соответствует приписанным им формулам.

Индивидуальность веществ доказывалась методом ВЭЖХ. На хроматограммах присутствует по одному пику, отвечающему каждому из описанных соединений. Если одно и то же вещество получали несколькими методами, то вид хроматограммы и положение пика целевого продукта на ней не изменилось.

Выделенные вещества различаются по химическими свойствами (см.табл.2); состав продуктов реакции с NaNO_2 , AgNO_3 , NH_4OH соответствует требованиям закономерности транслияния, что дает возможность судить о строении выделенных соединений (см. табл.3).

Величины молекулярной электропроводности (табл.3) 0,001 М растворов комплексов мало изменяются во времени. Величины, измеренные спустя 10 минут после приготовления раствора близки к нулю, что соответствует растворам неэлектролитов и подтверждает отсутствие в целевых продуктах примесей солей. Соединения гидролитически устойчивы.

Все вышеприведенные данные позволяют сделать вывод, что выделенные соединения платины (IV) являются индивидуальными веществами. Все выделенные соединения достаточно устойчивы термически и начинают разлагаться при температуре выше 160-180°C.

Все полученные гидроксосоединения платины (IV) проявляют противоопухолевую активность. Препараты были испытаны на солидных и асцитных опухолях беспородных мышей, перечисленных в таблицах 4 и 5, прививаемых подкожно, на гибридах первого поколения C₅₇B1xCBD. Инъекции препаратов проводили ежедневно, внутрибрюшно в 0,4 мл физиологического раствора. Торможение роста опухолей оценивали по разности веса опухолей в лечебной и контрольной группах. Соединения малотоксичны. Учитывая низкую токсичность и высокую противоопухолевую активность перечисленных соединений можно их рекомендовать для углубленного изучения и передачи для предклинических и фармакологических испытаний.

Предположенный метод позволяет синтезировать комплексы платины с высокой противоопухолевой активностью, является более экспрессным, а выделенные вещества отличаются высокой степенью чистоты.

Таблица 1

Результаты элементного анализа гидроксокомплексов платины (IV).

№	вещество	Pt, %		N, %		Cl, %	
		Выч.	Найд.	Выч.	Найд.	Выч.	Найд.
I	$(\text{NH}_3)_2(\text{OH})_4\text{Pt}$	65.38	65.43	9.62	9.50		
II	$(\text{NH}_3\text{OH})_2(\text{OH})_2\text{Pt}$	65.38	65.28	9.62	9.71		
III	$(\text{NH}_3)_2\text{ClOH}(\text{OH})_2\text{Pt}$	61.90	62.05	8.89	9.93	11.25	11.37
IV	$\text{NH}_3\text{ClNH}_3\text{OH}(\text{OH})_2\text{Pt}$	61.90	92.31	8.89	9.02	11.25	11.31
V	$(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{OH})_2\text{Pt}$	58.38	58.41	7.96	8.05	21.12	20.97
VI	$(\text{NH}_3\text{Cl})_2(\text{OH})_2\text{Pt}$	58.38	58.35	7.96	7.87	21.12	21.20
VII	$(\text{NH}_3)_2(\text{ClOH})_2\text{Pt}$	58.38	58.21	7.96	7.99	21.12	21.08
VIII	$(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2\text{ClOHPt}$	55.61	55.58	8.05	8.17	30.22	30.37
IX	$(\text{NH}_3\text{Cl})_2\text{ClOHPt}$	55.61	5.44	8.05	8.21	30.22	30.14

Таблица 2.

Состав продуктов взаимодействия гидроксокомплексов платины (IV) с аммиаком, нитритом натрия и нитратом серебра.*

вещество	Взаимодействие с растворами:		
	NH_4OH	NaNO_2	AgNO_3
I	Не взаимодействует		
II	Не взаимодействует		
III	$(\text{NH}_3)_2\text{NH}_3\text{Cl}(\text{OH})_2\text{PtCl}$	$(\text{NH}_3)_2\text{ClNO}_2(\text{OH})_2\text{Pt}$	Не взаимодействует
IV	Не взаимодействует		
V	$(\text{NH}_3)_2\text{ClNH}_3(\text{OH})_2\text{PtCl}$	$(\text{NH}_3)_2\text{ClNO}_2(\text{OH})_2\text{Pt}$	$(\text{NH}_3)_2\text{ClNO}_3(\text{OH})_2\text{Pt}$
VI	Не взаимодействует		
VII	$(\text{NH}_3)_2(\text{ClNH}_3)\text{Pt}(\text{OH})_2$	$(\text{NH}_3)_2(\text{ClNO}_2)_2\text{Pt}$	Не взаимодействует
VIII	$(\text{NH}_3)_2(\text{ClNH}_3)_2\text{PtCl}_2$	$(\text{NH}_3)_2(\text{ClNO}_2)_2\text{Pt}$	$(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{OH})_2\text{Pt}$
IX	$(\text{NH}_3)_5\text{PtCl}_2$	$(\text{NH}_3\text{Cl})_2\text{ClNO}_2\text{Pt}$	$(\text{NH}_3\text{NO}_3)_2(\text{OH})_2\text{Pt}$

* нумерация комплексов дана в соответствии с таблицей 1.

Таблица 3

Молекулярная электропроводность 0,001 М растворов выделенных комплексов платины (IV).

№	вещество	μ^{1000}	pH раствора в H_2O , %
I	$(\text{NH}_3)_2(\text{OH})_4\text{Pt}$	7.8	5.4
II	$(\text{NH}_3\text{OH})_2(\text{OH})_2\text{Pt}$	5.4	5.4
III	$(\text{NH}_3)_2\text{ClOH}(\text{OH})_2\text{Pt}$	10.2	5.7
IV	$\text{NH}_3\text{ClNH}_3\text{OH}(\text{OH})_2\text{Pt}$	7.4	5.8
V	$(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{OH})_2\text{Pt}$	3.0	5.5
VI	$(\text{NH}_3\text{Cl})_2(\text{OH})_2\text{Pt}$	2.3	5.7
VII	$(\text{NH}_3)_2(\text{ClOH})_2\text{Pt}$	4.0	5.7
VIII	$(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2\text{ClOHPt}$	5.7	5.7
IX	$(\text{NH}_3\text{Cl})_2\text{ClOHPt}$	3.8	5.8

Таблица 4

Противоопухолевые свойства диаммингидроксокомплексов платины (IV).

Исследование на асцитных опухолях.

вещество	тип опухоли	доза, мг.кг	УПЖ, %
$(\text{NH}_3\text{Cl})_2(\text{OH})_2\text{Pt}$	P-388	30	234
	L-1210	15	92
	МОРС 406	20	283
$(\text{NH}_3\text{Cl})_2(\text{ClOH})\text{Pt}$	P-388	30	200
	L-1210	30	98
$(\text{NH}_3\text{Cl})(\text{NH}_3\text{OH})(\text{OH})_2\text{Pt}$	L-1210	25,0	82
	P-388	15,0	120
	P-388	25,0	90

Таблица 5

Противоопухолевая активность гидроксокомплексов платины (IV).

Исследование на солидных опухолях.

вещество	штамм опухоли	доза, мг/кг	торможение роста опухоли
$(\text{NH}_3\text{Cl})_2(\text{OH})_2\text{Pt}$	Ca-755	15-25	98
	РПМ-5	15-25	92
	Меланома В-16	15-25	92
	Саркома-180	15-25	98
$(\text{NH}_3\text{Cl})_2(\text{ClOH})\text{Pt}$	Ca-755	50	80
	Меланома В-16	50	80
	Саркома-180	50	95
$(\text{NH}_3\text{Cl})(\text{NH}_3\text{OH})(\text{OH})_2\text{Pt}$	Ca-755	25.0	95
	Меланома В-16	25.0	87
	Саркома-180	25.0	85

Формула изобретения.

1. Способ получения комплексов платины (IV) окислением горячей водной суспензии диамминомплексов платины (II), упариванием полученного раствора с последующим охлаждением, выделением вещества фильтрованием и высушиванием, отличающийся тем, что окисление проводят озонированным кислородом.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что цис- или транс- диамминокомплексы платины (II) предварительно обрабатывают нитратом серебра, раствором щелочи, взятых в соотношении 1 или 2 моля к 1 молю исходного комплекса.

3. Способ по п.1 и 2, отличается тем, что диамминокомплексы платины (IV) обрабатывают эквивалентным количеством соляной кислоты.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 02/00122

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER 7 C 01 G 55/00 // A 61 P 35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) 7 C 01 G 55/00, C 07 F 15/00, A 61 K 33/24, A 61 P 35/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	SU 1021116 A1 (MGU IM. M.V.LOMONOSOVA et al.), column 4	1 2,3
Y A	KHIMICHESKAYA ENTSIKLOPEDIYA, M., "Bolshaya Rossiiskaya Entsiklopediya", 1992, vol. 3, page 332, column 656 – page 333, column 657 – page 335	1 2,3
Y A	SU 1137698 A1 (MGU IM. M.V.LOMONOSOVA et al.), the claims	1 2,3
A	CS 255958 B1 (KISS FRANTISEK at al), 14.10.1988	1-3
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 04 October 2002 (04.10.02)		Date of mailing of the international search report 24 October 2002 (24.10.02)
Name and mailing address of the ISA/ RU		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №
РСТ/RU 02/00122

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ: С 01 G 55/00 // А 61 Р 35/00		
Согласно международной патентной классификации (МПК-7)		
В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:		
Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК-7: С 01 G 55/00, С 07 F 15/00, А 61 К 33/24, А 61 Р 35/00		
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:		
Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины):		
С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:		
Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
У А	SU 1021116 А1 (МГУ ИМ. М.В. ЛОМОНОСОВА и др.), 20.11.1996, столбец 4	1 2,3
У А	ХИМИЧЕСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ, М., "Большая Российская Энциклопедия", 1992, т.3, с.332, столбец 656 - с.333, столбец 657, с.335	1 2,3
У А	SU 1137698 А1 (МГУ ИМ.М.В.ЛОМОНОСОВА), 27.09.1996, формула	1 2,3
А	CS 255958 В1 (KISS FRANTISEK at al), 14.10.1988	1-3
<input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы С. <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении		
* Особые категории ссылаемых документов: А документ, определяющий общий уровень техники Е более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее О документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д. Р документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета и т.д. Т более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения Х документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну и изобретательский уровень У документ, порочащий изобретательский уровень в сочетании с одним или несколькими документами той же категории & документ, являющийся патентом-аналогом		
Дата действительного завершения международного поиска: 04 октября 2002 (04.10.2002)		Дата отправки настоящего отчета о международном поиске: 24 октября 2002 (24.10.2002)
Наименование и адрес Международного поискового органа Федеральный институт промышленной собственности РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30,1 Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА		Уполномоченное лицо: О. Воль Телефон № 240-25-91

Форма РСТ/ISA/210 (второй лист)(июль 1998)